

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 1974-75

Thèse n° 167

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 février 1975

PAR

Marie - Hélène

AUBERT - STELLET

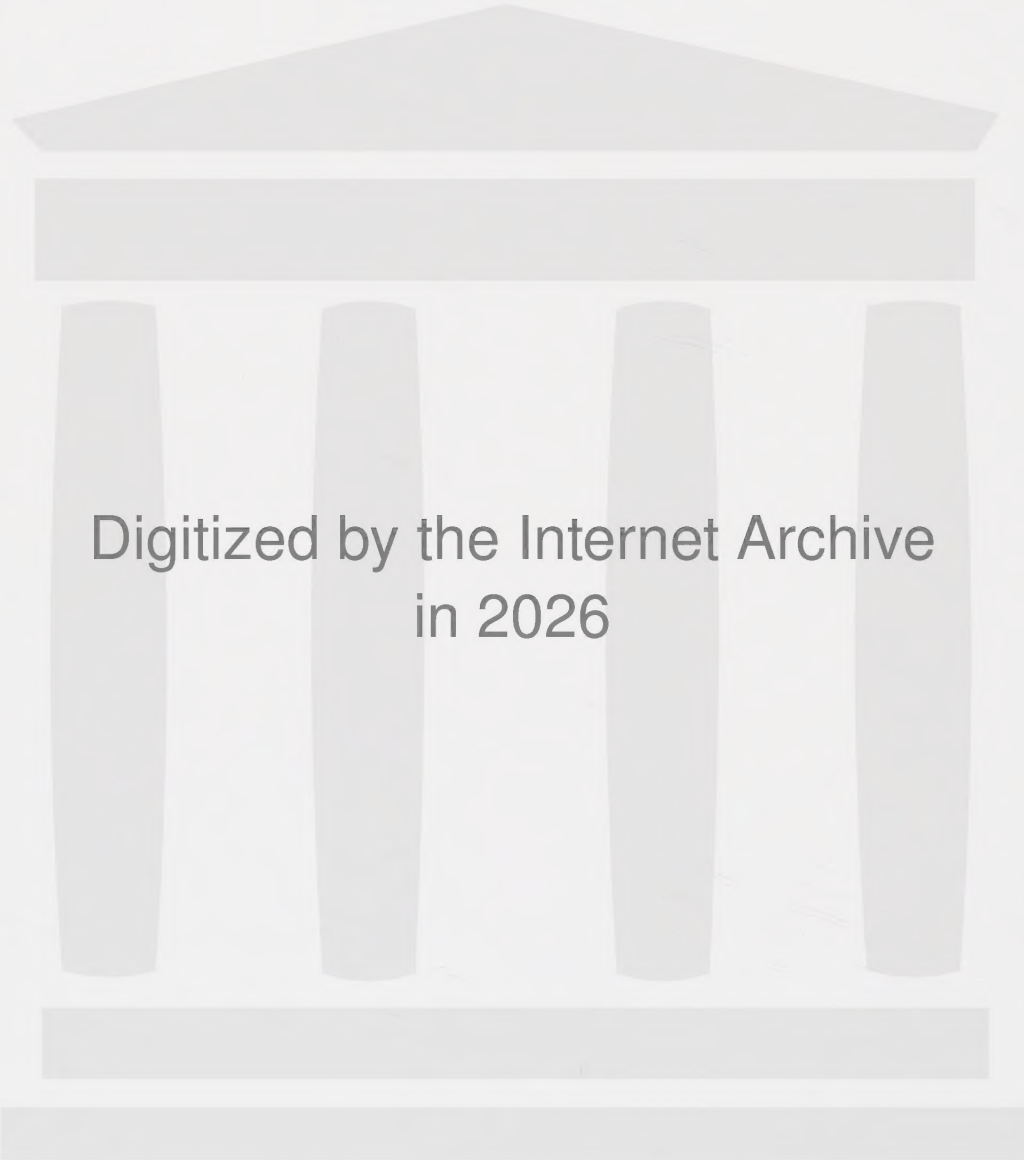
L'ANESTHESIE ANALGESIQUE

JURY

MM.

L LARENG
A PONTONNIER
M MONROZIES
L RIBAUT
C VIRENQUE

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0011

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 1974-75

Thèse n° 167

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 février 1975

PAR

Marie - Hélène

AUBERT - STELLET

L'ANESTHESIE

ANALGESIQUE

JURY

MM.

L LARENG
A PONTONNIER
M MONROZIES
L RIBAUT
C VIRENQUE

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

UNIVERSITEIT VAN SAKATHE THIRAKSE
FACULTEIT DE MEDICINE

Thema 10 103

Anno Universitatis 1874-75

THESE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 1875

PAR

Monsieur AUGUST - STELLER



L'ANESTHÉSIE ANALGÉSQUE

JURY

Président	L	LARING	MM.
Assesseur	A	PONTONIER	
Assesseur	M	MORROZES	
Assesseur	L	RIBAUT	
Suppléant	C	VIRENGUE	

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. BAZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie	M. CADENAT	Rangueil
Maxillo-faciale		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil

Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUD	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine	M. BOULARD	Purpan
Expérimentale		
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSE	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie et Organogénèse	M. COMBELLES	Purpan
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Anesthésiologie	M. CATHALA B.	Purpan
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. LAZORTHE Fr.	Purpan

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasc.	M. GAILLARD J.	Purpan
Endocrinologie -Métabolisme Nutrition	M. BAYARD Fr.	Purpan
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie. Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine légale et toxicologie	M. ARBUS L.	Rangueil
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Parasitologie	M. SECUELA J.L.	Rangueil
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Physiologie	M. JOVER	Rangueil
Psychiatrie	M. BESOMBES	Purpan
Radiologie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Rhumatologie	M. PUTOIS	Purpan
Stomatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

A LA MEMOIRE DE MA GRAND - MERE,

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS - PERES,

A BONNE MAMAN,

A MES PARENTS,

A MON MARI,

A MES BEAUX - PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND - MERE,

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS - PERES,

A BONNE MAMAN,

A MES PARENTS,

A MON MARI,

A MES BEAUX - PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LARENG

Président de l'Université Paul Sabatier
Professeur d'Anesthésie et Réanimation
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous avez admis parmi vos élèves
et vous nous faites le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre Jury
de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous assurer
de notre reconnaissance et de notre
profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PONTONNIER

Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

et

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONROZIES

Professeur d'Accouchement et d'Obstétricie Sociale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur de siéger
à notre jury de thèse.

Nous vous en remercions très respectueusement
et vous exprimons notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. RIBAUT

Professeur de Pathologie médicale
Médecin des Hôpitaux

Il nous est particulièrement agréable
de vous compter parmi les membres de
notre Jury.

Soyez assuré de notre profonde et
déférente gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. VIRENQUE

Maître de Conférences Agrégé d'Anesthésiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté de faire partie de
notre Jury de Thèse.

Nous vous assurons ici de notre reconnaissance.

A CEUX QUI ONT AIDE A L'ELABORATION DE CE TRAVAIL ET PLUS PARTICULIEREMENT A :

- Monsieur le Docteur BERTRAND
Chef de Clinique

Vous nous avez inspiré ce travail.
Vous nous avez guidé dans sa réalisation.
Permettez-nous de vous en remercier et de
vous assurer de notre profonde gratitude.

- Madame le Docteur LECLERT

Vous avez guidé nos premiers pas en
anesthesiologie.
En témoignage de notre profonde reconnaissance.

I . INTRODUCTION

INTRODUCTION

" Opérer sans douleur est une chimère que l'esprit humain ne saurait poursuivre." Velpeau 1839

Dans la première moitié du XIXème siècle, une extraordinaire découverte transforma le destin des hommes. Trois Américains, jeunes, hardis, s'attaquant à un domaine jusqu'alors prohibé par les impératifs de la morale, de la religion, et de la raison même, se révoltèrent contre la douleur.

Trois hommes voulurent faire taire les hurlements d'épouvante dont retentissaient, il y a moins d'un siècle, les salles de chirurgie. Horace WELLES, MORTON, JACKSON eurent à lutter pour imposer leurs vues ; ils s'entre déchirèrent par la suite pour la priorité de la découverte. La malédiction s'attacha à ces hommes qui avaient eu raison de la souffrance. La fin de leur existence, dans la folie, dans la misère, dans la haine, semble être une revanche de la douleur vaincue.

Tragédie, la vie de ces nouveaux Prométhée ; rien n'y manque : pour avoir lutté contre un destin implacable, JACKSON périra fou ; MORTON, égaré de colère, se fera tuer par des chevaux emballés ; WELLES enfin se suicidera sous anesthésie.

Et pourtant, l'humanité souffrante devra bénir leurs noms jusqu'à la fin des temps...

Aux débuts de l'anesthésie, dans la deuxième partie du XIXème siècle, on ne disposait que de drogues à administrer par voie respiratoire, gaz ou pour la plupart drogues volatiles. Ces drogues induisaient essentiellement le sommeil anesthésique et il fallait arriver à des doses proches de la toxicité pour obtenir l'analgésie et le relâchement musculaire.

Vers 1900, CRILE apporte l'analgésie en infiltrant, chez les malades anesthésiés par voie respiratoire, les plexus nerveux viscéraux dans le champ opératoire par un anesthésique local.

A partir de là, l'évolution de l'anesthésie s'est sans arrêt faite vers un allègement de la composante narcotique au profit du développement de la composante analgésique.

Aux environs des années 1940, l'introduction en anesthésie des barbituriques et des curares allait permettre, d'une part de diminuer les doses de narcotiques utilisés, d'autre part de définir les quatre composantes modernes de " l'anesthésie balancée " :

- la narcose
- l'analgésie
- le relâchement musculaire
- " la protection neuro végétative".

Cette introduction de l'anesthésie balancée marque un tournant dans l'anesthésie moderne et, par la suite, l'évolution des idées va se faire vers le maintien d'une analgésie de plus en plus poussée, facteur de protection neuro végétative, vers le relâchement musculaire et vers un allègement de plus en plus en marqué de la composante narcotique.

Aux environs des années 1950, LABORIT (11) et HUGUENARD (11) vont introduire les neuroleptiques et les gangioplégiques en anesthésie. Cette anesthésie potentialisée, appelée par certains neuroplégie, va permettre de diminuer encore les doses de narcotiques, voire dans certains cas, de les supprimer.

Le concept d'anesthésie sans anesthésique va cheminer progressivement et, en 1958, DU CAILLAR (5) décrira la narco aparalésie, qui, en utilisant un neuroleptique et un analgésique, crée un état d'indifférence ou aparaxie, vis à vis du milieu extérieur en même temps qu'elle procure l'analgésie.

En 1959, DE CASTRO et MUNDELEER (3 - 4) affineront cette technique et lui donneront le nom de Neuroleptanalgsie puisqu'elle est basée sur l'utilisation de deux drogues :

- un neuroleptique
- un analgésique.

En jouant sur les deux composantes de cette technique, on peut obtenir des sujets conscients, vigilants ou inconscients.

L'évolution vers l'anesthésie sans anesthésique devait se poursuivre et, au cours de ces dix dernières années, deux techniques nouvelles allaient apparaître :

- En 1968 (18 - 19), l'anesthésie analgésie séquentielle qui utilise, dans des rapports définis, un morphinique pour supprimer la douleur et un anti morphinique pour lutter contre la dépression respiratoire due au précédent

- En 1969 (18 - 19), l'anesthésie analgésique, qui utilise un analgésique puissant administré à fortes doses, associé à un curare de façon à obtenir le relâchement musculaire et à lutter contre l'hypertonie induite par l'analgésique.

L'utilisation de ces deux drogues conduit, bien sûr, à contrôler la ventilation.

II . PHARMACOLOGIE DU FENTANYL

Pour WINCKLER et SABATHIE (15 - 16 - 20), le dropéridol n'exerce aucune action protectrice vis à vis de la dépression respiratoire induite par le Fentanyl ainsi que le dextromoramide, alors qu'il en exerce une vis à vis de la phénopéridine. La dépression respiratoire induite par le Fentanyl est totalement inversée par la nalorphine.

- action sur le centre de la toux : il subit une dépression nette après administration de Fentanyl.

- action sur le noyau du vague : le Fentanyl stimule le noyau du vague, entraînant une hypervagotonie responsable d'une bradycardie corrigée par une atropinisation préalable.

- action sur le centre du vomissement : le Fentanyl excite moins le centre du vomissement que la plupart des autres morphinomimétiques utilisés en clinique.

b) action sur les noyaux cérébraux

Le Fentanyl augmente les réponses des centres associés actifs sans déprimer l'activité des centres primaires. Le Fentanyl augmente également l'activité de certains noyaux thalamiques, en particulier du noyau médian (18 - 19).

c) action sur le cortex

A l'électroencéphalogramme, le Fentanyl entraîne une diminution de la fréquence des ondes électriques avec un ralentissement du rythme alpha et une augmentation de l'amplitude des ondes, une prédominance des ondes delta qui correspond cliniquement à un état de vigilance ou de sommeil, le sujet étant capable de réagir aux stimuli et au bruit. Le Fentanyl agit donc en provoquant un accroissement de l'amplitude des réponses associatives thalamiques et corticales et en n'affectant pas les réponses primaires alors que la plupart des anesthésiques volatils réduisent considérablement les réponses associatives ou les abolissent complètement. De plus, le Fentanyl, injecté à des doses inférieures à un milligramme et demi par kilogramme, n'est pas épileptogène chez l'animal alors qu'injecté à des doses comprises entre 1,5 et 3 mg (6), il le devient (13).

3°) Action sur le système neuro-végétatif

La puissance analgésique du Fentanyl va de pair avec une forte activité cholinergique, ce qui explique les réactions vagales après administration de Fentanyl et leurs effets cardio-vasculaires, respiratoires et intestinaux (12).

Cette hypervagotonie peut être responsable :

- de l'apparition de bronchospasme antagonisé par l'atropine
- de spasme du sphincter d'Oddi, lui aussi antagonisé par l'atropine.

4°) Action sur l'oeil

Après injection de Fentanyl, on assiste à une disparition du réflexe cornéen qui est très vite récupéré.

Le Fentanyl est responsable d'une mydriase chez la souris, le chat et le singe et d'un myosis chez l'homme.

5°) Action neuromusculaire

Le Fentanyl n'exerce cliniquement aucune action décelable au niveau des nerfs périphériques ; les réflexes ostéotendineux, cornéens et palpébral ne sont pas affectés par l'administration de Fentanyl. A fortes doses, il provoque une rigidité musculaire, y compris les muscles respiratoires, rendant toute ventilation contrôlée impossible si le malade n'est pas curarisé. Cette action musculaire, qui s'observe en cours d'induction, disparaît en cours d'anesthésie après curarisation et ne réapparaît pas à la phase de réveil.

6°) Action respiratoire

A des doses inférieures à 0,3 ou 0,4 mg, le Fentanyl entraîne une dépression respiratoire par augmentation du seuil de la sensibilité du centre respiratoire à son excitant physiologique : le CO₂ (6). La dépression respiratoire apparaît en une à deux minutes après injection du produit : dans un premier temps, s'installe une apnée de brève durée qui nécessite une assistance ventilatoire de trois à dix minutes.

Puis, des mouvements spontanés respiratoires réapparaissent progressivement jusqu'à l'installation d'une bradypnée aux environs de dix cycles respiratoires par minute avec un volume courant de 800 à 900 ml. A des doses supérieures à 0,4 mg, le Fentanyl entraîne un arrêt respiratoire total nécessitant un contrôle de la ventilation. Cet effet déprimeur respiratoire est neutralisé par la nalorphine et les autres antimorphiniques.

7°) Action cardio-vasculaire

A la dose de 0,02 mg/kg, chez le chien, BOUYARD a constaté une dépression de la force de contraction du myocarde d'environ 30 % avec restauration progressive de cette force de contraction cardiaque en 45 minutes.

Il n'y a pas de modification à l'électrocardiogramme.

Pour GUEMPERLE (7 - 8), le Fentanyl n'a aucune action sur l'hémodynamique à condition que la ventilation soit respectée.

8°) Toxicité

La toxicité aiguë chez l'animal est très inférieure à celle des autres morphiniques par rapport à sa puissance thérapeutique. La mort de l'animal, souvent difficile à obtenir, est toujours due à la dépression respiratoire (9 - 10).

B - LE FENTANYL CHEZ L'HOMME

Lorsqu'on l'utilise à fortes doses, doses nécessaires pour réaliser une anesthésie analgésique, de l'ordre de 3 à 4 mg, les propriétés pharmacologiques du Fentanyl sont assez différentes de celles que l'on peut observer chez l'animal à faibles doses.

1°) Sur le système nerveux central, à fortes doses, le Fentanyl provoque une amnésie et l'acte chirurgical peut être pratiqué sans risque de mémorisation post-opératoire. Il est par contre fréquent de retrouver chez les malades, lors de l'allègement de l'anesthésie, le souvenir post-opératoire précis de perception auditive remontant à la période per opératoire. Ces périodes correspondent, sur le plan électroencéphalographique, à des allègements du sommeil anesthésique.

Ces fortes doses de Fentanyl dépriment la vigilance et provoquent, en général, un état de sommeil.

Toutefois, en l'absence de prémédication ou en l'absence de potentialisation par un hypnotique même léger comme le protoxyde d'azote, la somnolence produite par le Fentanyl est fugace et superficielle et disparaît lors de fortes stimulations sensorielles.

A la période de réveil, le niveau de vigilance des malades est variable et peut aller des différents stades de la somnolence à la vigilance normale.

A condition que la ventilation et l'hémodynamique soient maintenues, le Fentanyl utilisé à ces doses, ne semble pas augmenter la pression du liquide céphalo rachidien et la pression intra crânienne.

2°) Au niveau du système neuro végétatif, utilisé à la dose de 3 à 4 mg, une partie des effets cholinergiques du Fentanyl disparaît. On assiste, en particulier, à la disparition :

- du larmoiement,
- de la salivation,
- de la transpiration,
- de la spasticité intestinale.

Certains phénomènes cholinergiques subsistent mais de manière moins intense : c'est le cas de la bradycardie et du myosis.

Les phénomènes dus à la stimulation surrénalienne et hypophysaire, et en particulier la sécrétion des catecholamines, sont stoppés.

Cependant, l'organisme réagit de manière normale à l'hypovolémie et à l'hypothermie, aux changements de position, aux réflexes provoqués, à l'hypercapnie, hypocapnie, hypoxie.

3°) Action neuro-musculaire

Les fortes doses de Fentanyl n'ont aucune action décelable cliniquement.

Les réflexes sont conservés, en particulier les réflexes cornéen et palpébral; une hypertonie musculaire s'installe entravant l'assistance ventilatoire et ne rendant cette dernière possible qu'après curarisation.

4°) Action sur la respiration

Comme pour tous les analgésiques centraux, la dépression respiratoire induite par le Fentanyl est proportionnelle à sa puissance et aux doses administrées.

Aux doses utilisées dans l'anesthésie analgésique, la dépression respiratoire induite par le Fentanyl est totale. La durée de cette dépression respiratoire sera influencée par :

- le métabolisme général du malade anesthésié,
- l'intensité des stimulations en particulier douloureuses, tactiles et auditives,
- l'utilisation pré, per, post opératoire de drogues associées.

L'action anti tussive du Fentanyl est immédiate et prolongée pendant deux à quatre heures après son administration, ce qui nécessite des aspirations endotrachéales soigneuses. En salle de réveil, des malades, ayant retrouvé une complète vigilance, sont encore capables de supporter parfaitement un tube endotrachéal.

5°) Action sur le système cardio vasculaire

L'administration de fortes doses de Fentanyl s'accompagne de peu de modifications électrocardiographiques. Il n'y a pas, en particulier, apparition des signes de bradycardie vagale qu'il est habituel de retrouver avec la plupart des morphiniques.

Le rythme cardiaque diminue légèrement. Cet abaissement dépasse rarement dix battements par minute et n'apparaît pas si une atropinisation préalable efficace du malade a été effectuée.

Sur le plan tensionnel, le Fentanyl administré à fortes doses, modifie peu les chiffres de pression artérielle même chez les gens âgés ou tarés. Au moment de l'induction, une discrète chute tensionnelle peut se manifester, intéressant à la fois la systolique et la diastolique, mais étant beaucoup plus marquée sur la tension artérielle diastolique, augmentant ainsi la différentielle.

Cette chute tensionnelle est due à une vasodilatation importante périphérique comme en témoigne l'augmentation de l'amplitude du pouls capillaire enregistré par plethysmographie.

La pression veineuse centrale est peu modifiée par l'administration de Fentanyl ; elle chute en cours d'induction de 2 à 3 cm d'eau. Cette chute modérée des pressions droites se retrouve au niveau de la pression artérielle pulmonaire et de la pression intra ventriculaire droite.

DOSES	0,01 mg/kg		0,025 mg/kg		0,05 mg/kg		0,15 mg/kg	
	réaction immédiate %	après	réaction immédiate %	après	réaction immédiate %	après	réaction immédiate %	après
Tension artérielle.....	25	=	12	=	=	=	23	
Fréquence cardiaque.....	60	=	53	=	56	rest.		rest.
Pression veineuse centrale.....	=	=	légère	légère	légère	légère		
Résistance périphérique.....	30	=	13		12		11	
Débit splanchique.....	7-2	=	3-	=	9		25	
Diurèse.....	60	=	70	=	20	=	13	=

Effets cardio-vasculaires du Fentanyl
après administration intra-veineuse rapide (19)

6°) Actions diverses

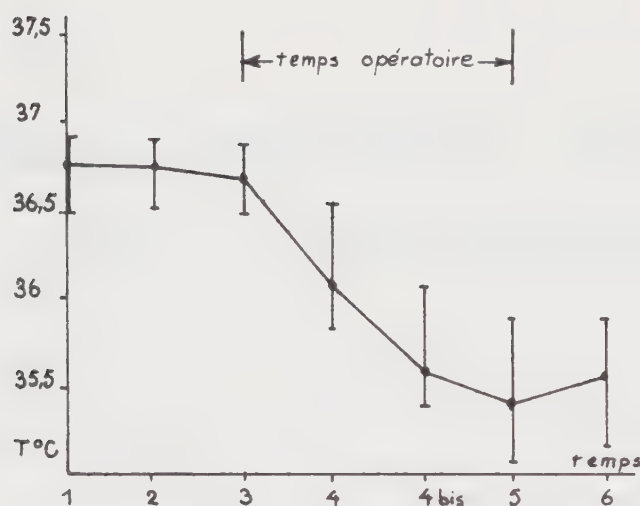
- Sur les vomissements : utilisé à fortes doses, le Pentamyl déprime le centre des vomissements et est capable de s'opposer aux vomissements induits par l'apomorphine.

- Les sécrétions salivaires, digestives, oculaires, sudorales sont diminuées.

- Le péristaltisme intestinal est peu modifié. Il n'y a pas de spasme du sphincter d'Oddi.

- A condition de maintenir une volémie constante, la diurèse n'est pas affectée.

- Au cours d'anesthésies de longue durée, la température centrale des malades opérés s'abaisse progressivement.

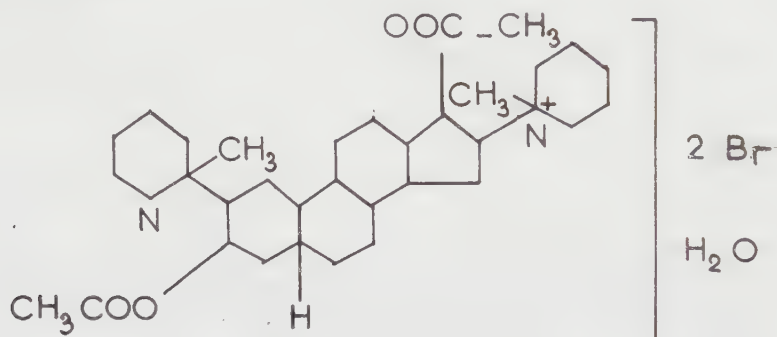


III . PHARMACOLOGIE DU BROMURE DE PANCURONIUM

PHARMACOLOGIE DU BROMURE DE PANCURONIUM (17)

Le Bromure de Pancuronium a été synthétisé par HEWETT et SAVAGE en 1964.

C'est le 2 bêta 16 bêta dipipéridine 5 alpha androstane 3 alpha 17 bêta diol diacétate dimétho bromide.



C'est un stéroïde dépourvu de toutes propriétés hormonales. Son poids moléculaire est de 732. C'est une poudre blanche, cristalline, soluble dans l'eau.

Il s'agit d'un curarisant non dépolarisant dont les effets sont inversés par la neostigmine.

A - ACTION DE BLOCAGE NEURO-MUSCULAIRE

Administré à la dose de 0,02 à 0,5 mg/kg, le bromure de Pancuronium bloque les contractions du muscle gastrocnémien du chat excité par une stimulation du nerf sciatique. La stimulation du nerf est suivie d'un potentiel d'action nerveux, mais ne détermine plus de potentiel d'action musculaire. La stimulation directe du muscle est capable de déterminer des contractions musculaires normales. Le Bromure de Pancuronium agit donc au niveau de la plaque motrice en bloquant la transmission neuro-musculaire. Cette action est bien démontrée par le blocage par le Bromure de Pancuronium des contractions musculaires induites par l'injection intra-artérielle d'acétyl choline.

Le blocage provoqué par le Bromure de Pancuronium est cinq fois plus puissant environ que celui induit par la D tubocurarine et dix huit fois plus puissant que celui induit par la gallamine (14 - 1 - 2). La durée du blocage est de 45 à 60 minutes.

B - EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Les effets cardio-vasculaires du Bromure de Pancuronium sont négligeables et après son administration, on n'observe ni modifications de la fréquence cardiaque, ni chute tensionnelle comme cela est habituel avec la plupart des myorelaxants.

C - EFFET GANGLIOPLEGIQUE

Le Bromure de Pancuronium semble dépourvu d'effet ganglioplégique.

D - EFFET HISTAMINOGENE

Chez l'animal ou chez l'homme, le Bromure de Pancuronium ne semble pas induire de libération d'histamine même si on l'utilise à des doses très élevées bien supérieures aux doses utilisées en clinique. Il n'y a pas, à notre connaissance, de bronchospasme histaminogène rapporté à cette drogue.

E - ACTION AU NIVEAU DU PLACENTA

Le Bromure de Pancuronium se conduit comme les autres pachycurares et il peut donc être utilisé sans danger de curarisation du nouveau né en anesthésie obstétricale.

F - METABOLISME

Après injection intra veineuse, l'élimination sanguine se fait en deux phases :

- une phase rapide au cours de laquelle le taux sanguin diminue vite,
- une phase plus lente.

Le produit serait dégradé par le foie et éliminé par le rein. Mais le rein élimine également une quantité importante de produit sous forme active. Chez les insuffisants hépatiques et rénaux, PEARCE et BARID pensent qu'il existe une possibilité de destruction tissulaire du produit.

**IV . INDICATIONS
ET
CONTRE INDICATIONS
DE
L'ANESTHESIE ANALGESIQUE**

INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS
DE L'ANESTHESIE ANALGESIQUE

A - INDICATIONS

L'anesthésie analgésique possède de très larges indications ; elle permet la réalisation d'anesthésiés de moyenne et longue durée ; elle assure une analgésie post opératoire profonde et durable. Elle entraîne peu de perturbations cardio-circulatoires à condition que la ventilation soit correctement assurée et de ce fait, elle peut être étendue aux sujets âgés, aux sujets fragiles, voire aux tarés. Elle est, aux dires des auteurs qui ont l'habitude de manier cette technique, une technique anesthésique idéale pour la chirurgie à haut risque.

B - CONTRE INDICATIONS

- Les anesthésies de très courte durée, en raison de la longue durée d'action des produits utilisés ;
- L'absence d'un matériel de ventilation adapté ;
- Les irritabilités corticales, en raison de l'impact des morphiniques ;
- Les altérations hépatiques graves ;
- Les femmes enceinte chez qui de telles doses de morphiniques n'ont jamais été administrées.

**V AVANTAGES ET
INCONVENIENTS
DE L'ANESTHESIE
ANALGESIQUE**

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ANESTHESIE ANALGESIQUE

A - AVANTAGES

L'anesthésie analgésique semble être la technique logique adaptée aux conceptions modernes de l'anesthésie. En effet, grâce aux deux drogues qui sont à la base de la méthode, elle répond aux éléments constitutifs essentiels d'une anesthésie moderne : analgésie, relâchement musculaire et perte de connaissance, en associant pour ce faire, un minimum de drogues et en assurant une analgésie telle que les réactions neurovégétatives à la douleur sont supprimées, alors que la réactivité du système neurovégétatif demeure intacte et peut se manifester si besoin.

B- INCONVENIENTS

Cette technique rend nécessaire soit une ventilation post opératoire prolongée, soit une inversion systématique des morphiniques en fin d'anesthésie. En tout état de cause, elle impose une surveillance post opératoire très stricte par un personnel spécialisé et, dans l'intérêt des malades, elle ne devrait être mise en oeuvre que si l'on dispose de salles de réveil correctement équipées en personnel et en matériel.

VI TRAVAUX PERSONNELS

TRAVAUX PERSONNELS

A - MATERIEL

Nous avons effectué une série de vingt anesthésies analgésiques sur des patientes devant être opérées pour une affection gynécologique. Nous n'avons pas présélectionné nos malades, et , au cours du bilan pré-opératoire, nous nous sommes simplement attachés à vérifier qu'il n'y avait aucune contre indication d'origine respiratoire, cardio circulatoire, hépatique ou rénale, à la réalisation d'une anesthésie générale.

Nous avons bien sûr réservé cette technique anesthésique à des interventions dont la durée minimum était d'une heure.

L'âge moyen de nos malades était de 44 ans avec des âges extrêmes de 30 et 69 ans.

Le poids moyen de nos malades était de 62 kg avec des poids extrêmes de 45 et 90 kg.

L'intervention chirurgicale a été :

- Hystérectomie totale : 15 cas
- Hystérectomie élargie : 3 cas
- Stérilisation tubaire : 1 cas
- Résection cunéiforme des 2 ovaires : 1 cas

La durée moyenne des anesthésies a été de 130 minutes avec des durées extrêmes de 60 et 420 minutes.

B - METHODE

1°) Examen pré anesthésique

Il permettait d'apprécier :

- les fonctions essentielles cardio respiratoire, rénale et hépatique,
- l'absence de tares hémorragiques,
- les antécédents allergiques de la malade,
- les thérapeutiques administrées au long cours,
- les antécédents pathologiques,
- le comportement éventuel lors d'anesthésies ou d'interventions antérieures.

Cet examen pré opératoire était d'abord clinique, reposant sur l'interrogatoire et l'examen du malade ; il était également paraclinique, comprenant :

- une radiographie pulmonaire,
- des épreuves fonctionnelles respiratoires si l'examen clinique orientait vers une insuffisance de la fonction respiratoire,
- une étude des gaz du sang si nécessaire,
- un électrocardiogramme pour préciser d'éventuelles anomalies électriques restées muettes cliniquement,
- une glycémie,
- une recherche de sucre et d'acétone dans les urines pour apprécier l'équilibre glucidique,
- une urée sanguine et urinaire,
- une créatininémie, une recherche de protéinurie pour apprécier la fonction rénale des malades,
- une formule numération avec dosage de l'hémoglobine pour apprécier la capacité du malade à transporter l'oxygène,
- un bilan d'hémostase explorant tous les temps de l'hémostase et comprenant, notamment : un temps de saignement, une numération des plaquettes, un taux de prothrombine, un temps de céphaline kaolin, une fibrinémie et un thromboélastogramme de manière à dépister une tare hémorragipare,
- un ionogramme sanguin de manière à vérifier la kaliémie et la calcémie dont les perturbations peuvent interférer avec les agents curarizants
- un bilan hépatique complet lorsque l'interrogatoire ou la clinique faisaient émettre un doute sur l'intégrité des fonctions hépatiques.

Au terme de ce bilan pré opératoire, nous n'avons jamais été amenés à réfuter l'indication d'anesthésie analgésique que nous avons posée chez nos malades.

2°) Prémédication

La prémédication a été standardisée chez tous nos malades, associant, en administration intra musculaire, 1 heure avant le début l'anesthésie :

- 10 à 15 mg de dropéridol selon le poids des malades,
- 1 mg/kg de péthidine.

3°) Induction

Après atropinisation sur la table par 0,5 mg d'atropine administrée par voie veineuse, l'induction était réalisée :

- pour une première série de 10 malades par 0,01 mg/kg de Fentanyl et 0,1 mg/kg de Bromure de Pancuronium qui étaient mélangés dans la même seringue et injectés par voie intra veineuse lente en environ une minute,

- pour une deuxième série de 10 autres malades par l'association phénoépéridine 0,1 mg/kg - Bromure de Pancuronium 0,1 mg/kg administrés selon la même technique.

Dès l'obtention de l'apnée, qui mettait 1 minute à 1 minute 30 à se réaliser, les malades étaient ventilées au masque en oxygène pur, intubées par sonde bucco trachéale après anesthésie locale de la glotte, ce qui permettait de les relier à une prothèse ventilatoire dans laquelle on admettait un mélange oxygène - protoxyde d'azote comportant 60 % de protoxyde. Le respirateur était réglé de manière à assurer un volume courant de 10 ml/kg et une fréquence respiratoire à 16 cycles/minutes.

4°) Entretien de l'anesthésie

L'entretien de l'anesthésie était assurée par une reinjection toutes les heures du cinquième de la dose d'induction du Bromure de Pancuronium et soit de 0,1 mg de Fentanyl lorsque celui-ci avait été utilisé à l'induction, soit de 1 mg à 1,5 mg de phénoépéridine lorsque c'est cette dernière qui avait été utilisée à l'induction. Lors de la fin de l'intervention, et compte tenu de la structure du Service qui ne possède pas encore de salle de réveil, nous avons inversé de façon systématique le curare par 1,25 mg d'atropine et 2,5 mg de morphine. Compte tenu des délais d'action respectifs des deux drogues, nous injectons toujours l'atropine en premier, et, dès que ses effets sont manifestés sur le rythme cardiaque, nous injectons la prostigmine. Les effets du morphinique étaient inversés par injection intramusculaire de 120 mg de pentazocine, et, après contrôle spirométrique, les malades étaient extubés et la ventilation stimulée par une perfusion de chlorhydrate de Doxapram.

5°) Surveillance per anesthésique

Elle était clinique et paraclinique.

Sur le plan clinique, nous apprécions les paramètres habituels en cours d'anesthésie :

- coloration des téguments,
- diamètre pupillaire,
- chaleur cutanée,
- remplissage capillaire,
- larmoiement,
- sudation éventuelle,
- diurèse.

Sur le plan paraclinique :

- la ventilation était contrôlée par l'intermédiaire des pressions d'insufflation et par la mesure de la ventilation minute par spirométrie ;

- l'équilibre hémodynamique était contrôlé par la prise continue de la tension artérielle par l'intermédiaire d'un enregistreur externe basé sur l'effet Doppler et couplé à un enregistreur graphique ; cette technique permet d'avoir un instantané hémodynamique (pression artérielle systolique et diastolique) toutes les minutes

par l'enregistrement continu de l'amplitude de l'ondée du pouls mesurée par l'intermédiaire d'un plethysmographe à cellule photoélectrique ; cette donnée permet d'une part, de juger de l'état de la circulation capillaire, d'autre part, de juger de façon indirecte la qualité de l'analgesie du malade en observant d'éventuelles modifications de l'amplitude du pouls contemporaines d'une décharge de catécholamines sous l'effet des stimulations douloureuses ;

- la température centrale était mesurée en permanence par une sonde rectale possédant une thermistance ;

- au moment de la fin de l'intervention, l'efficacité de la décurarisation était testée en observant la réponse obtenue après stimulation nerveuse périphérique du cubital grâce à un neuro stimulateur ; l'efficacité de la ventilation était jugée sur une spirométrie.

6°) Tentative d'établissement d'une corrélation entre l'effet analgésique des morphiniques et leur pharmacocinétique

Il nous paraissait intéressant d'essayer d'établir une corrélation entre le taux d'analgésique circulant et la qualité de l'analgésie jugée d'une part sur la clinique, d'autre part sur l'état de vasodilatation périphérique appréciée par pléthysmographie.

Compte tenu des problèmes analytiques posés, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la pharmacocinétique de la phénopéridine en raison de sa parenté chimique avec la péthidine, drogue pour laquelle les techniques de dosage paraissent, à l'heure actuelle, bien codifiées.

Nous avons utilisé comme moyen de détection de la phénopéridine, la chromatographie en phase liquide. De nombreux auteurs (21 - 22 - 24) ont récemment proposé cette technique pour doser la péthidine. Nous nous sommes inspirés de celle de MATHER (23) pour l'appliquer au dosage de la phénopéridine.

Un échantillon de sang (1ml) est alcalinisé par addition d'une solution de NaOHN (100 microl.). L'extraction est effectuée par l'éther (5 ml) dans un tube à centrifuger. Après agitation mécanique (5 mn) et centrifugation (2000 t/mm pendant 10 mn), la phase organique est prélevée, puis acidifiée par une solution de HClN (200 microl.). Après agitation et centrifugation dans les mêmes conditions, la phase étherée est éliminée. La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est repris par un réactif de silylation (pyridine - BSA - HMCS : 40/10/2,5). Après chauffage au bain-marie, à 100°C, une partie aliquote est prélevée (4 microl.) et injectée dans le chromatographe à détecteur à ionisation de flamme Techmatin (Tracor 550).

La colonne de verre (1/4 p-2m) est remplie par le mélange : SE 30 - chromosorb, et chauffée à 250°C sous une pression de 20 p.s.i.

Les conditions de température sont :

- Injecteur : 280°C
- Détecteur : 310°C
- Sortie : 320°C

Le temps de rétention de la phénopéridine est de 6,5 mn (figure n° 1).

Les concentrations sont calculées à partir d'une droite de référence établie à partir de quantités connues (0,1 - 0,3 - 0,5 - 1 et 5 microg.) de chlorhydrate de phénopéridine additionnées à 1 ml de sang témoin.

Dans les conditions adoptées, et en l'absence d'étalon interne, la limite de sensibilité de la méthode utilisée est de 0,1 microg/ml.

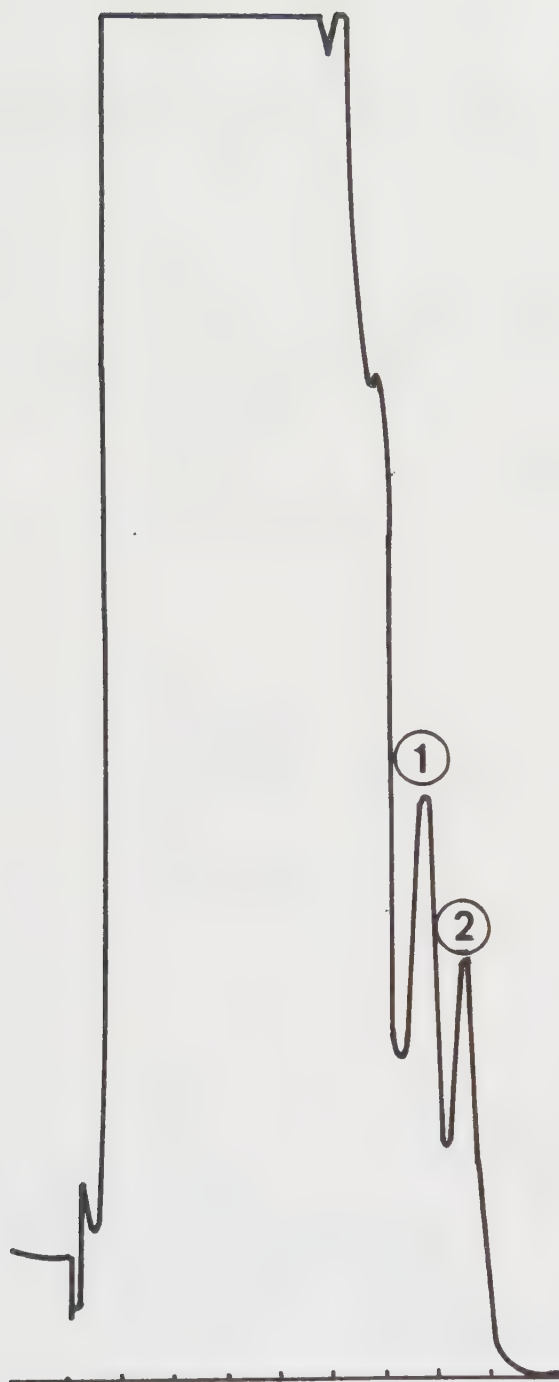


Fig I : Chromatographie en phase liquide d'un plasma témoin additionné de 0,1 microgramme/ml de phénopéridine.

- 1 : Phénopéridine (temps de rétention:6,5mn)
- 2 : Substance non identifiée.

C - RESULTATS

1°) Nous allons envisager tout d'abord le détail des observations dont, par la suite, nous ferons la synthèse.

Observation n° 1

- Malade de 43 ans
- Poids : 45 kg
- Hystérectomie totale pour fibrome utérin
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 4,5 mg de phénopéridine
 - . au total : 9 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 2

- Malade de 37 ans
- Poids : 90 kg
- Stérilisation tubaire
- Antécédents : Hypertension artérielle
- Examen pré anesthésique :
 - . obésité
 - . hypertension artérielle : 18/12
- Quantité de morphinique utilisée : 0,9 mg de Fentanyl sans réinjection
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 3

- Malade de 57 ans
- Poids : 65 kg
- Nature de l'intervention : Hystérectomie totale pour metrorragies postménopausiques
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6,5 mg de phénopéridine
 - . au total : 13 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 4

- Malade de 42 ans
- Poids : 53 kg
- Hystérectomie élargie post curithérapie pour épithélioma du col utérin stade 1
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 5,5 mg de phénopéridine
 - . au total : 28,5 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 5

- Malade de 31 ans
- Poids : 60 kg
- Hystérectomie pour dystrophie utérine
- Antécédents :
 - . infections urinaires répétées
 - . urticaire généralisé d'origine inconnue
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée : 0,6 mg de Fentanyl sans réinjection
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 6

- Malade de 34 ans
- Poids : 55 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- L'examen pré anesthésique révèle un hématokrite à 25% nécessitant l'administration de deux purées globulaires avant l'intervention
- Quantité de morphinique utilisée : 0,55 mg de Fentanyl sans réinjection
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 7

- Malade de 45 ans
- Poids : 63 kg
- Hystérectomie pour métrorragies
- Antécédents : lobectomie
- Examen pré anesthésique : pectus excavatum
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 0,65 mg de Fentanyl
 - . au total : 0,95 mg de Fentanyl
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 8

- Malade de 30 ans
- Poids : 60 kg
- Résection cunéiforme des deux ovaires pour ovarite scléro kystique
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 0,6 mg de Fentanyl
 - . au total : 0,75 mg de Fentanyl
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 9

- Malade de 69 ans
- Poids : 75 kg
- Hystérectomie élargie post curithérapie
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 7 mg de phénopéridine
 - . au total : 15 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 10

- Malade de 43 ans
- Poids : 54 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 5,5 mg de phénoépéridine
 - . au total : 8 mg de phénoépéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 11

- Malade de 44 ans
- Poids : 60 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Antécédents :
 - . lithiase rénale
 - . embolie pulmonaire post opératoire lors d'une myomectomie
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée : 0,6 mg de Fentanyl sans réinjection
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 12

- Malade de 48 ans
- Poids : 54 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6 mg de phénoépéridine
 - . au total : 8 mg de phénoépéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 13

- Malade de 45 ans
- Poids : 70 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée : 0,7 mg de Fentanyl sans réinjection
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 14

- Malade de 61 ans
- Poids : 60 kg
- Hystérectomie élargie post curithérapie pour cancer du col utérin
- Antécédents :
 - . bacillose
 - . thoracotomie 5 côtes à droite
 - . pneumothorax gauche
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6 mg de phénopéridine
 - . au total : 13 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 15

- Malade de 48 ans
- Poids : 55 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 0,55 mg de Fentanyl
 - . au total : 0,7 mg de Fentanyl
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 16

- Malade de 46 ans
- Poids : 66 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 0,6 mg de Fentanyl
 - . au total : 0,8 mg de Fentanyl
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 17

- Malade de 37 ans
- Poids: 62 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6,5 mg de phénoépéridine
 - . au total : 9 mg de phénoépéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 18

- Malade de 40 ans
- Poids : 60 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6 mg de phénoépéridine
 - . au total : 7,5 mg de phénoépéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 19

- Malade de 45 ans
- Poids : 58 kg
- Hystérectomie pour métrorragies
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 6 mg de phénopéridine
 - . au total : 8 mg de phénopéridine
- Aucun incident per anesthésique

Observation n° 20

- Malade de 53 ans
- Poids : 62 kg
- Hystérectomie pour fibrome
- Pas d'antécédents particuliers
- Examen pré anesthésique normal
- Quantité de morphinique utilisée :
 - . à l'induction : 0,6 mg de Fentanyl
 - . au total : 0,75 mg de Fentanyl
- Aucun incident per anesthésique

2°) Effets sur la ventilation

Lors de la phase d'induction, l'apnée survient en 1 à 2 minutes après l'administration du morphinique. Elle est totale, avec rigidité thoracique, rendant la ventilation artificielle difficile, ce qui nous a conduits à mélanger dans la même seringue le pachycurare et le morphinique de manière à faciliter la ventilation et la mise sous respirateur de nos malades.

Au moment du réveil, nous avons systématiquement inversé la curarisation par 1,25 mg d'atropine et par 2,5 mg de prostigmine, et nous avons inversé les effets dépresseurs respiratoires des analgésiques par , d'une part 120 mg de pentazocine, d'autre part nous avons stimulé la respiration par l'installation systématique d'une perfusion de doxapram. Dans tous les cas, cette attitude lors de la phase du réveil , a permis d'obtenir une ventilation spontanée efficace des malades qui était appréciée sur la spirométrie dans tous les cas, et, lorsque nous avions un doute, sur la gazométrie. Nous n'avons jamais eu besoin de laisser les malades intubés et de contrôler ou d'assister leur ventilation à la phase post opératoire.

3°) Effets cardio vasculaires

Dans les minutes suivant l'induction, est apparue, dans la quasi totalité des cas, une chute tensionnelle portant à la fois sur la minima et la maxima, chute d'environ 20 à 30 mm de mercure, secondaire à une vasodilatation périphérique comme le montre bien la photographie n° 1, représentant un enregistrement simultané de la tension artérielle mesurée en continu par effet Doppler, et de l'amplitude du pouls mesurée en continu par pléthysmographie. Cette chute tensionnelle a été parfaitement corrigée par un remplissage vasculaire qui a, dans tous les cas, été effectué par du Ringer lactate.

Dans 12 observations sur 20, nous avons été amenés à perfuser 1 litre de Ringer pour ramener les chiffres tensionnels à leur valeur initiale ; dans 8 observations sur 20, nous avons été amenés à perfuser 1,5 litre de Ringer pour ramener les chiffres à leur valeur initiale.

En aucun cas, nous n'avons administré de vasopresseur à nos malades. Une fois cette chute tensionnelle initiale corrigée, la tension artérielle s'est maintenue remarquablement stable tout au long de nos anesthésies ; elle n'a, en particulier, jamais varié au moment des manoeuvres douloureuses, et la compensation du saignement per opératoire n'a pas nécessité un remplissage vasculaire plus important que celui que nous avons l'habitude d'effectuer avec d'autres techniques anesthésiques.

4°) Effet analgésique

L'effet analgésique, dans notre technique, est très satisfaisant, que l'on ait utilisé le Fentanyl ou la phénopéridine, lorsqu'on s'adresse à la surveillance classique de l'analgésie : stabilité tensionnelle, sueurs, état de vasoconstriction cutanée, diamètre pupillaire. La profondeur de l'analgésie a également été très satisfaisante pour le Fentanyl si l'on s'adresse à la pléthysmographie, et les manoeuvres chirurgicales ne se sont jamais accompagnées de modifications de l'amplitude du pouls, à condition que la réinjection d'analgésique toutes les heures ait été strictement respectée.

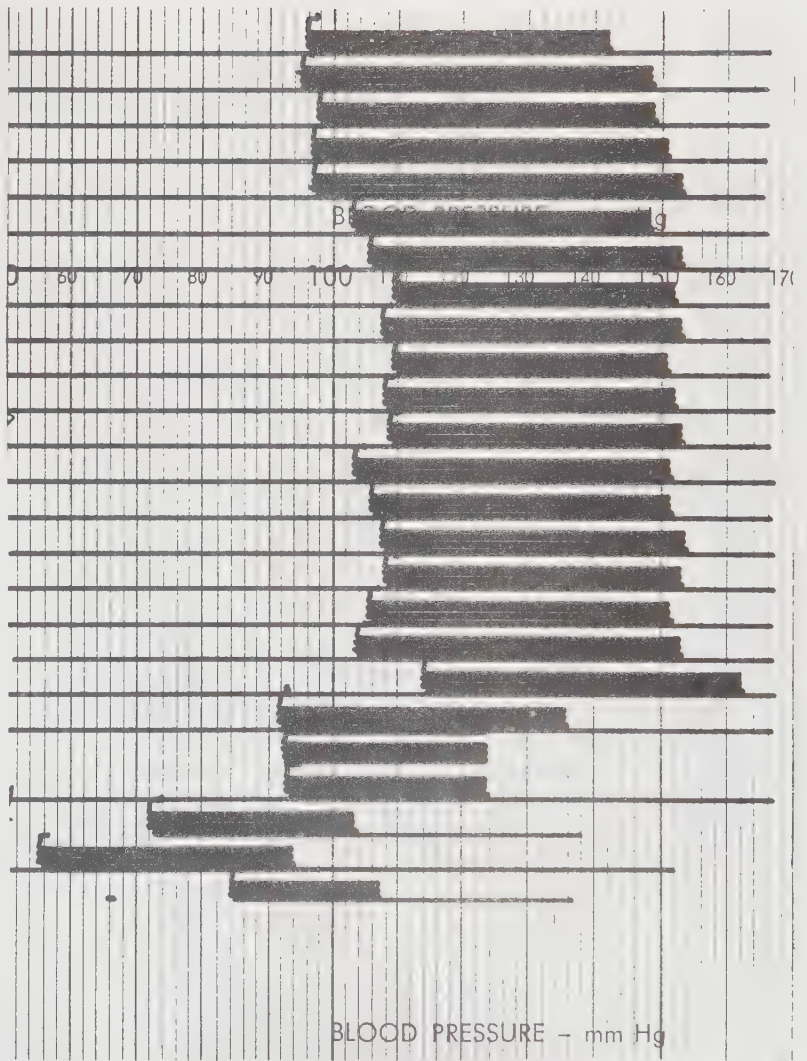
Lorsqu'on s'adresse à la phénopéridine, la stabilité pléthysmographique est nettement moins bonne que celle observée avec le Fentanyl, peut-être les doses de phénopéridine que nous avons utilisées, n'étaient pas suffisantes.

Dans tous les cas, l'analgésie post opératoire a été satisfaisante et n'a jamais nécessité l'administration d'analgésiques divers que l'on est quelquefois amené à administrer à cette période.

INJECTION DE FENTANYL

1

2



5°) Effets sur le système nerveux central

Aucune de nos malades, endormies selon cette technique, n'a présenté de phénomènes de mémorisation per anesthésique à condition que l'administration de 60 % de protoxyde d'azote ait été scrupuleusement respectée ; en effet, dans un certain nombre d'observations qui ne sont pas répertoriées ici, la ventilation était assurée par un mélange air-oxygène et, dans ce cas, les malades décrivaient fort bien, dans les suites post opératoires, le déroulement de leur intervention.

Le réveil est, sur le plan clinique, bien plus agréable lorsqu'on utilise le Fentanyl. Il est, en effet, clair et les malades deviennent rapidement coopérantes. Lorsque l'on utilise la phénopéridine, une certaine torpeur post anesthésique se manifeste pendant plusieurs heures laissant les malades somnolentes, incapables de coopérer et d'effectuer des actes même élémentaires.

6°) Tentative d'établissement d'une corrélation entre l'effet analgésique des morphiniques et leur pharmacocinétique.

Comme nous l'avons déjà exposé au chapitre précédent, pour des raisons de technique, nous avons seulement essayé d'effectuer ces corrélations chez les malades ayant reçu de la phénopéridine.

La courbe de décroissance plasmatique de la drogue (figure n° 2) met en évidence une fuite excessivement rapide. En effet, une minute après l'injection, on ne retrouve que deux microg/ml de phénopéridine dans le sang, seulement 0,6 microg/ml à la troisième minute, 0,2 microg/ml à la quinzième minute et un taux aux environs de 0,1 microg/ml à la soixantième minute, ce taux de 0,1 étant par ailleurs le seuil de sensibilité de notre méthode analytique.

Compte tenu de cette courbe pharmacocinétique, avec disparition extrêmement rapide de la drogue du plasma dès les premières minutes, il est pratiquement impossible d'effectuer des corrélations entre les effets pharmacologiques et la cinétique.

Un affinement des méthodes de dosage permettant de descendre au niveau picogramme, permettra peut-être de réaliser de telles corrélations, qui, si elles existaient, permettraient alors de maintenir stable le niveau d'analgésie en cours d'intervention en administrant les analgésiques non plus à doses répétitives, mais par l'intermédiaire d'une perfusion continue qui compenserait, à chaque instant, la quantité d'analgésique métabolisé de façon à maintenir constant le seuil de drogues circulant, au niveau minimum efficace pour que l'analgésie se manifeste.

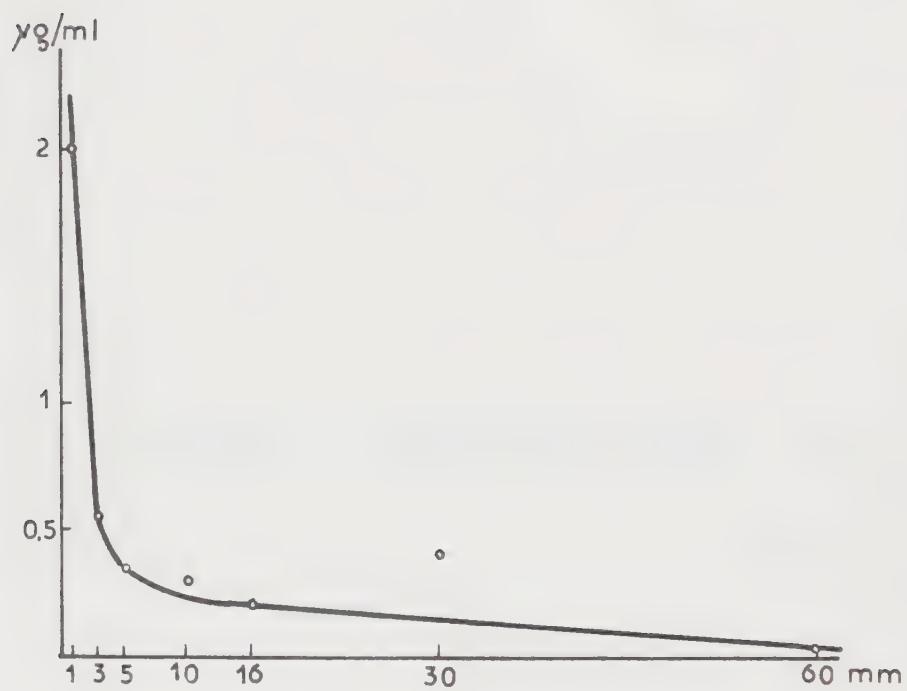


Fig II : Cinétique plasmatique après administration de 10mg de phénopéridine par voie intra veineuse.

VII CONCLUSION

C O N C L U S I O N

Cette technique d'anesthésie analgésique que nous avons étudiée à propos de vingt observations, permet la réalisation d'anesthésies très stables, tant sur le plan de l'analgésie que sur le plan de l'hémodynamique.

Elle nous semble bien mieux assurée par le Fentanyl que par la phénothérapie.

A condition d'inverser les effets déprimeurs respiratoires des morphiniques, elle ne nécessite pas d'assistance ventilatoire post opératoire, et la commercialisation prochaine d'un anti morphinique inversant seulement les effets déprimeurs respiratoires (Naloxone) doit encore améliorer cette technique.

Cette technique nécessite une infra structure importante, en particulier une surveillance post opératoire par un personnel qualifié dans les premières heures. Elle n'est, à notre sens, réalisable sans danger pour les malades que dans les services qui peuvent accueillir les malades soit dans une salle de réveil, soit dans une unité de soins intensifs. En effet, bien que cela ne se soit jamais produit au cours de nos observations, il n'est pas impossible qu'une dépression secondaire respiratoire se manifeste et passe inaperçue si les malades sont hospitalisés dans une structure hospitalière traditionnelle. Il s'agit là, à notre avis, des seules limites de la technique que nous avons étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARID W.L.H. : Quelques expériences cliniques avec une nouvelle drogue pour le blocage neuro musculaire, le Bromure de Pancuronium (Pavulon Na 97). Irish J. Med. Sci, déc 1968, 7, Vol I, n° 12, 559 - 563.
2. BARID W.L.H., REID A.M. : The neuro muscular blocking properties of a new steroid compound (Pancuronium Bromide). Brit J. Anaesth 39, 775 - 780, 1967.
3. DE CASTRO J., MUNDELEER P. : Neurolept analgésie, définition, principes, drogues, formule, problèmes. Communication au colloque international d'Ostende. Avril 1971.
4. DE CASTRO J., MUNDELEER P. : Pratique de la neurolept analgésie, remarques générales, techniques et schémas, Agressologie, 1962 - III - 29 - 37.
5. DUCAILLAR J. : Place de l'analgésie dans l'anesthésie générale , Agressologie, 1960 - I - 5.
6. DOWNES J.J., KEMP R.A., LAMBERTSEN C.J. : Magnitude and duration of respiratory depression due to Fentanyl and Meperidine in man. J.A.M.A. (The Journal of the American Medical Association). Vol 203, 1968, 6, February 5.
7. GEMPERLE M. : Einfluss der Neuroleptanalgesie auf das cardio vaskuläre system. Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Ed M. Gemperle, 117, Anasthesiologie und Wiederbelung Springer Verlag, 1966.
8. GEMPERLE M. : L'influence du Fentanyl sur le système cardio vasculaire. Ann. Anesth. Franç, 1968, IX, 333 - 335.
9. JANSSEN P.A.J. : Sur la question du métabolisme et de l'élimination des médicaments employés en Neuroleptanalgésie. Symposium sur la N.L.A., Brême 30 et 31 Mai 1964. Der Anaesthesist, 1965, 14, 1, 21.

10. JANSSEN P.A.J., NIEMEGEERS C.J.E., DANY J.G.H. : effets inhibiteurs du Fentanyl et d'autres analgésiques sur le réflexe du retrait de la queue induit par l'eau chaude chez les rats. *Arzneimittel - Forschung* - 1963, 13, 502.
11. LABORIT G., HUGUENARD P. : Problèmes de la douleur. Rapport du XVIème Congrès national français d'anesthésie et réanimation 1966.
12. MAGGY U., ZATELLI R. : Le modificazioni istochimiche del sistema gangliare simpatico in corsodi Neuroleptoanalgesia. *Act Anaesth (Padova)*, vol 16, supp 4, 43 -53.
13. MEMOLI G., PUCA F.M., DIPENI R., MAZARELLA B. : Le Phentanyl, facteur prédisposant à l'épilepsie réflexe. *Ann Anaesth. Franç.*, 1966, VII, Sp 1, 79 - 83.
14. MONTAGNE J., BOUISSOU M., VIARS P. : Etude clinique comparative de 3 curares curarimimétiques. *Travaux du Symposium international d'Ostende*. Avril 1969. *Ars Medici*, 8 vol. I, Juin 1970.
15. SABATHIE M. : Note sur les résultats expérimentaux et cliniques concernant les substances antidotes et antagonistes des morphinominétiques. *Syposium sur la M.L.A. en rapport avec le Ier Congrès européen d'anesthésiologie*, Vienne (Autriche), 5 Septembre 1962.
16. SABATHIE M. : Les analogues récents de la morphine. *Cahiers d'anesthésiologie*, 1964, tome XII, 2, Juin - Juillet.
17. SANCER A. : Contribution à l'étude du Bromure de Pancuronium. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Toulouse. Novembre 1972. N° 80.
18. VOUREH G., ARFEL G. : effets de certains agents anesthésiques sur l'activité électrique cérébrale. *Actualités pharmacol.* Tome XVII, 213 - 235. *Canad. Anaesth. SOC.J.*, 1967, 14, 519.
19. VOUREH G., DE CASTRO J., GAUTHIER - LAFAYE P.J., GIUDICELLI J.P., VIARS P. : Les analgésiques et la douleur - Masson et Cie - Paris 1971.
20. WINCKLER C. : étude clinique et paraclinique de 2 nouveaux produits : le Phentanyl et le Dehidrobenzperidol - *Acta de l'institut d'anesthésiologie* 1963, tome XII, 217 - 241. *Anesth - Analg - Rea* 1965, 22 - 187.

Addendum

21. JENKINS V.R., TALBERT W.M., DILTS P.V. : Placental transfer of Meperidine Hcl. Obstet. Gynecol., 1972, 39, 254 - 262.
22. KNOWLES J.A., WHITE G.R., RUELIUS H.W. : Determination of Meperidine in human plasma and urine by gas liquid chromatography. Analyt. Letters, 1973, 6, 281 - 290.
23. MATTER L.E., TUCKER G.T. : Meperidine and other basic drugs : General method for their determination in plasma. J. Pharm. Sci, 1974, 63, 306 - 307.
24. SHIER R.W., SPRAGUE A.D., DILTS P.V. : Placental transfer of Meperidine Hcl. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973, 115, 556 - 559.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
PHARMACOLOGIE DU FENTANYL	14
A - Le Fentanyl chez l'animal.....	14
1. action analgésique.....	14
2. action sur le système nerveux central....	14
3. action sur le système neuro-végétatif....	16
4. action sur l'oeil.....	16
5. action neuro-musculaire.....	16
6. action respiratoire.....	16
7. action cardio-vasculaire.....	17
8. toxicité.....	17
B - Le Fentanyl chez l'homme.....	17
1. action sur le système nerveux central....	17
2. action sur le système neuro-végétatif....	18
3. action neuro-musculaire.....	18
4. action sur la respiration	18
5. action sur le système cardio-vasculaire..	19
6. actions diverses	21
PHARMACOLOGIE DU BRO URE DE PANCURONIUM.....	22
A - Action de blocage neuro-musculaire.....	22
B - Effets cardio-vasculaires.....	23
C - Effet ganglioplégique	23
D - Effet histaminogène.....	23
E - Effet sur le placenta.....	23
F - Métabolisme.....	25
INDICATIONS ET CONTRA-INDICATIONS DE L'ANESTHESIE	
A. ALGÉSIE.....	24
A - Indications.....	24
B - Contre indications.....	24

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ANESTHÉSIE ANALGÉSIQUE...	25
A - Avantages	25
B - Inconvénients.....	25
TRAVAIL PERSONNELS.....	26
A - Matériel.....	26
B - Méthode.....	26
1. Examen pré anesthésique.....	26
2. Prémédication.....	27
3. Induction.....	28
4. Entretien de l'anesthésie.....	28
5. Surveillance per anesthésique.....	29
a - sur le plan clinique.....	29
b - sur le plan paraclinique.....	29
6. Tentative d'établissement d'une corrélation entre l'effet analgésique des morphiniques et leur pharmacocinétique.....	30
C - Résultats.....	32
1. Présentation des observations.....	32
2. Effets sur la ventilation.....	33
3. Effets cardio-vasculaires.....	39
4. Effet analgésique.....	39
5. Effets sur le système nerveux central.....	41
6. Tentative d'établissement d'une corrélation entre l'effet analgésique des morphiniques et leur pharmacocinétique.....	41
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	44

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse le 16 février 1975
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

